UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 93

Contribution à l'étude DES RETICULO SARCOMES GANGLIONNAIRES

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1949

PAR

Bernard PAILLONCY

Membres du Jury

MM. J. FABRE	*Président*
ROQUES	*Assesseurs*
MOREL	*Assesseurs*
POULHES	*Assesseurs*
BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1949

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RETICULO SARCOMES GANGLIONNAIRES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 93

Contribution à l'étude DES RETICULO SARCOMES GANGLIONNAIRES

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1949

PAR

Bernard PAILLONCY

Membres du Jury

MM.	J. FABRE	*Président*
	ROQUES	*Assesseurs*
	MOREL	
	POULHES	
	BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1949

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER
DOYENS HONORAIRES	GORSE. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MERIEL. — MM. RIBAUT. SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie externe	GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

Anatomie	POULHÈS (ch. de f.)
Histologie	BIMES (ch. d. f.).

Médecine	Chirurgie
MM. DARNAUD. GERAUD. DARDENNE LAPORTE.	MM. RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.)

Ophtalmologie	MM. DEODATI.
Chimie médicale	PONTONNIER Ch. de f
Obstétrique	
Physique médicale	MARQUES.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU. M. de C
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Microbiologie	BOUISSET (M. de C.)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Chimie Biologique	VALDIGUIE.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chimie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MARQUES.
Psychiatrie	GAYRAL
Oto-Rhino-Laryngologique	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté..... M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. FABRE

Professeur d'anatomie pathologique

En remerciement de l'accueil bienveillant qu'il m'a réservé dans son service.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ROQUES
Professeur de clinique médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur MOREL
Professeur de pathologie interne
et de clinique de la tuberculose

Monsieur le Professeur POUILHES
Professeur agrégé d'anatomie

Monsieur le Professeur BAZEX
Chargé de cours à la Faculté

A Monsieur le Docteur H. BOUISSOU

Interne des Hôpitaux
Assistant d'anatomie pathologique

Avec toute ma gratitude pour l'aide fraternelle qu'il m'a toujours prodiguée.

AUX MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

Introduction.

1. — *Rappel de l'embryologie, de la structure et de la physiologie ganglionnaire.*

2. — *Historique.*

3. — *Etude clinique.*

4. — *Etude anatomo-pathologique :*
   - — macroscopique,
   - — microscopique,
   - — diagnostic histologique.

5. — *Traitement.*

6. — *Observations anatomo-cliniques.*

7. — *Conclusions.*

Introduction

Il existe deux grandes variétés de tumeurs primitives ganglionnaires :

— les tumeurs bénignes, rares,

— les tumeurs malignes ou sarcomes ganglionnaires, plus fréquentes. Celles-ci comprennent plusieurs variétés histologiques :

— les lymphosarcomes à point de départ lymphoïde,

— les réticulo-sarcomes développés aux dépens de la lignée réticulo-endothéliale.

Seuls ces derniers dans cette étude seront envisagés.

Nous excluerons donc du cadre de cette étude : les adénopathies leucémiques, les maladies de Bœsnier, Bœck et d'Hodgkin qui, quoique se présentant parfois avec une allure tumorale, ne sont pas des néoplasies au sens strict du mot.

Quelles que soient leur malignité et leur structure histologique, toutes les tumeurs ganglionnaires se manifestent par une symptomatologie de début identique, seule leur évolution tranche le diagnostic entre tumeur bénigne et tumeur maligne.

L'étude clinique minutieuse n'offre que des signes de présomption en faveur de la nature de la

tumeur maligne : seule la biopsie et l'examen anatomo-pathologique permettent d'affirmer le réticulo-sarcome.

Le travail que nous présentons offre un double intérêt :

— sur le plan clinique, car il précise justement la difficulté du diagnostic clinique et la diversité des manifestations (nous rapportons quelques observations inédites, deux spécialement, l'une à allure de diphtérie maligne, l'autre au contraire à allure traînante, illustrant bien ce polymorphisme) ;

— sur le plan anatomo-pathologique, car il montre les embûches d'un diagnostic histologique hâtif.

Embryologie, structure et physiologie ganglionnaire

Avant d'aborder l'étude des tumeurs du système réticulaire ganglionnaire, il nous a semblé utile de rappeler brièvement quelques notions sur la structure d'un ganglion normal et sur la disposition du tissu réticulo-endothélial à son niveau.

C'est pourquoi, dans ce chapitre, rappellerons-nous successivement l'embryologie, la structure et l'histo-physiologie ganglionnaires, physiologie très spéciale car le ganglion est un des seuls organes où persistent normalement chez l'adulte des éléments jeunes de type et de vitalité embryonnaires.

Embryologie :

Dès le troisième mois, les ganglions lymphatiques sont reconnaissables chez l'homme.

Ce sont d'abord des masses mésenchymateuses, denses, enchevêtrées avec les vaisseaux lymphatiques. Ce sont les « ébauches régionales » des amas ganglionnaires qui, par la suite, se scindent pour donner les « ébauches ganglionnaires individuelles » (Dubreuil).

Chaque ébauche est formée à la périphérie d'une

capsule (mésenchyme), au centre, d'une masse cellulaire qu'entoure une corbeille de lymphatiques formant le plexus marginal. Dans la région du hile les lymphatiques du plexus marginal pénètrent dans la masse cellulaire, la dissocient et créent ainsi les voies caverneuses du ganglion. Par la suite, le plexus marginal envoie vers le centre du ganglion des diverticules qui s'abouchent dans les voies caverneuses : ce sont les canaux afférents. Au niveau du hile les voies caverneuses formeront les canaux efférents. Ainsi est établie la liaison entre lymphatiques afférents et efférents.

La masse cellulaire se régularise, se complique, se hiérarchise et devient un tissu lymphoïde. Elle forme à la périphérie les follicules lymphatiques, dans la région centrale les cordons folliculaires.

Structure :

Le ganglion lymphatique est formé de deux parties :

— une périphérique, la substance corticale, une centrale, la substance médullaire. La substance corticale montre les follicules lymphoïdes séparés les uns des autres par les « sinus radiés ». Elle est entourée par la capsule ; entre celle-ci et les nodules lymphoïdes se trouve un espace « le sinus périphérique » ou « margina ».

La substance médullaire est formée par des cordons continuant les nodules lymphoïdes, séparés les uns des autres par un tissu médullaire continuant les sinus radiés.

Généralement éllipsoïdes ou sphériques, applatis ou déprimés au centre (hile), les ganglions lymphatiques reçoivent d'un côté les canaux lym-

phatiques afférents déversant leur contenu dans le tissu périphérique, tandis que de l'autre côté, partent des canaux efférents formés par la réunion des tissus médullaires.

Rappelons que les follicules ont eux-mêmes :

— une zone centrale « centre clair » avec des éléments lymphoblastiques qui donneront les lymphocytes ;

— une zone périphérique formée par les lymphocytes attendant d'être déversés dans la circulation lymphatique.

Ces divers éléments appartiennent tous deux à la série lymphocytique. Mais ce qu'il importe de mettre ici en valeur est la *substance réticulaire*. Dans les cordons et les follicules « c'est une tra« mule de fibrilles enchevêtrées et anastomosées « de nature précollagène ou collagène, accompa« gnées de cellules connectives également ench« vêtrées et anastomosées. Ces éléments décrivent « des mailles en forme de grillage irrégulier et « serré... » (Adam).

« Dans le sinus c'est un réseau très lâche, à « grandes « mailles » constituées de fibres conjonc« tives tendues et continues avec celles du réseau « parenchymateux et des travées de soutènement. « Des cellules satellites, à branches ramifiées et « anastomotiques s'observent à leur surface. Ce « sont, d'après Maximov, des cellules réticulo« endothéliales ou même tout simplement réticu« laires » (Adam).

La connaissance de cette charpente réticulaire est passée par plusieurs stades. Considérée d'abord comme un simple squelette conjonctif — et à cette époque ce terme évoque l'idée d'un tissu banal de remplissage, de « copeaux » — mis en évidence

par le procédé grossier du pinceautage, cette charpente est retrouvée par RENAUT, de Lyon, intégrée par lui dans le cadre des formations de la tramule. Actuellement, les imprégnations argentiques en ont permis une étude à la fois complète et facile.

C'est aux dépens de ces éléments de la charpente réticulaire que se développent les tumeurs formant les réticulo-sarcomes. Ces néoplasies peuvent naître partout où se trouve le tissu réticulaire, c'est-à-dire en n'importe quel point du mesenchyme.

Posons ici la distinction entre tissu et système réticulo-endothélial. Il est bien entendu que c'est aux dépens du tissu et non du système réticulo-endothélial d'ASCHOFF que se créée la néoformation que nous étudions. En effet, le tissu réticulo-endothélial est constitué de réticuline et de cellules de même famille qui possèdent les mêmes propriétés histologiques : « c'est ici que la question de la communauté d'un type néoplasique peut se poser et c'est ici qu'on peut lui donner une réponse affirmative » (OBERLING). Au contraire, le système réticulo-endothélial d'ASCHOFF englobe divers éléments cellulaires « qui peuvent n'avoir de commun que leur propriété physiologique de fixer les particules électro-négatives : on ne peut donc attribuer à ce système un type néoplasique défini par ses caractères morphologiques» (ALBOT).

Les éléments du tissu réticulo-endothélial sont d'origine mésenchymateuse et caractérisés par les propriétés générales suivantes :

— noyau à chromatine poussiéreuse épars dans un syncitium ;

— propriétés phagocytaires (action pexique)

qui consistent dans l'absorption mécanique des éléments à détruire par une action sécrétrice grâce à des ferments cellulaires. Bratiano et Guerriero ont pu appeler cette fonction la « fonction histiocytaire » ;

— évolution possible soit vers le type histioïde, soit vers le type sanguin.

Ces cellules spéciales sont soit fixes (cellules endothéliales du foie, de la rate, de la moelle ossuse, des ganglions lymphatiques), soit mobiles (macrophages, monocytes).

Outre leurs caractères communs, nés de leur commune origine et de leur commune physiologie, les éléments réticulo-endothéliaux, répartis dans ces divers organes, semblent acquérir une certaine individualité. Il y aurait, pour Aschoff, une sorte d'adaptation des éléments réticulo-endothéliaux et pour lui il y a ressemblance, mais non égalité et identité entre toutes les formations réticulaires.

Il est donc normal que ces divergences se rencontrent aussi dans les tumeurs.

« Il ne faut pas concevoir l'appareil réticulo-endothélial comme un état centralisé, unifié; c'est plutôt une confédération où chaque territoire garde une certaine indépendance d'agir et de réagir selon ses propres moyens et conditions » (Gracium et Ursu).

Les réticulo-sarcomes ganglionnaires ont donc une individualité qui leur donne droit de cité dans le cadre des tumeurs organiques.

Physiologie ganglionnaire :

Ce rappel embryologique et histo-physiologique explique les fonctions principales de l'appareil

ganglionnaire. Le ganglion représente l'intrication de deux lignées cellulaires qui, *nées d'une souche commune*, ont chacune une destinée physiologique distincte.

1) *Rôle hématopoïétique: la formation des lymphoçytes :*

Ceux-ci sont doués de mouvements amiboïdes, possèdent une chimiotaxie positive ou négative vis-à-vis des substances diverses, englobent les particules qui viennent à leur contact : c'est le phénomène de la phagocytose qu'ils possèdent à un degré infiniment plus réduit que les polynucléaires.

L'ensemble de ces propriétés intervient constamment dant la physiologie normale et dans la biologie de défense de l'organisme.

Les leucocytes peuvent digérer les particules phagocytées et cette propriété est d'autant plus marquée que les conditions de vie abaissent la tension superficielle de ces élément (loi de Maximov).

C'est une formation de défense sérieuse pour l'organisme.

2) *Rôle métabolique et antixénique :*

Ce rôle est essentiellement rempli par les cellules réticulaires. Celles-ci jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les agents d'infection qu'ils phagocytent (macrophages), dans l'élimination des déchets dûs à la nécrose ou à la dégénérescence des tissus. Elles prennent part à la formation des cellules géantes et épithélioïdes des tubercules (tuberculose), des tissus de granulation des plaies infectées et, en général, des éléments caractéristiques des tissus enflammés.

Ces éléments réticulaires vivent la vie de l'organe dans lequel ils sont placés. Ils participent aux maladies d'organe. Mais ils appartiennent aussi à un ensemble qui peut présenter ses maladies propres. A côté des maladies d'organe, ils présenteront des maladies de système.

En résumé :

Le tissu réticulo-endothélial existe au niveau du système ganglionnaire dont il forme une partie fixe. La cellule réticulaire est une cellule ayant :

1°) une potentialité évolutive considérable soit histioïde, soit hématopoïétique ;

2°) la propriété de phagocyter ou d'accumuler des particules.

On peut ranger en trois groupes les affections diffuses du système réticulo-endothélial :

a) *les réticulo-endothéliites* qui sont pour la plupart de nature infectieuse (le type le plus parfait en est fourni par l'affection récemment individualisée par Cazal sous le nom de réticulose histio-monocytaire).

b) *les réticulo-endothélioses métaboliques* (maladie de Gaucher, de Neumann Pick ou celle de Hans-Schüller-Christian).

c) *les réticulo-sarcomes* de nature néoplasique dont le processus de départ est inconnu et que seuls nous envisagerons maintenant.

Ainsi retrouvons-nous au niveau de ce tissu, les trois grands processus qui se partagent l'anatomie pathologique générale : l'inflammation, la dégénérescence métabolique, la néoplasie .

Historique

Le terme de réticulo-sarcome est d'acquisition récente. OBERLING, en 1928, le fit entrer dans la pratique courante. Néanmoins, les lésions caractéristiques avaient été décrites depuis longtemps ; mais classées sous des dénominations diverses.

VIRCHOW, dans sa pathologie des tumeurs, décrit des sarcomes à cellules rondes, des ganglions lymphatiques analogues au réticulo-sarcome. Il en est de même des descriptions de BORST, MÉNÉTRIER et ASCHER.

Dans le cadre des lympho-sarcomes, quelques faits permettent de ranger d'anciennes observations parmi les réticulo-sarcomes.

Il en est de même de la plupart des cas décrits comme des endothéliomes.

En fait, la description première du réticulo-sarcome a été faite à l'occasion de l'étude des tumeurs osseuses par EWING. OBERLING, qui, en 1928, publie un travail documenté sur ces tumeurs de la moelle osseuse, et signale l'existence dans les ganglions de tumeurs analogues.

Il éclaircit ainsi les rapports entre certaines tumeurs différentes comme siège (tissu adénoïde des ganglions ou du pharynx, moelle osseuse, tissu réticulaire des organes), montrant qu'il s'agit dans

tous les cas d'une prolifération des cellules réticulo-endothéliales.

Depuis, des travaux plus récents, en particulier ceux de Roulet, d'Ahlstrom, de Craciun et Al. Ursu, d'Adam, ont établi les caractères morphologiques de ces tumeurs ainsi que leurs diverses variétés.

Enfin, signalons les derniers travaux : ceux de Cazal (1948), qui précise la répartition des éléments réticulo-histiocytaires dans l'organisme, de Deelman (1948) et de Dreyfus (1949), qui relient le problème des réticuloses à celui des maladies sanguines, en particulier des leucémies.

Étude clinique

A. — Notions étiologiques

Les réticulo-sarcomes représentent des tumeurs relativement rares, beaucoup plus rares que les lymphosarcomes et les autres tumeurs ganglionnaires.

Ils se voient à toutes les époques de la vie, mais surtout entre 30 et 40 ans. Les deux sexes semblent être atteints avec la même fréquence.

Le rôle du traumatisme a été invoqué par un certain nombre d'auteurs mais sans preuve décisive.

Il semble que la tumeur se localise de préférence aux ganglions de la partie supérieure du corps. Les atteintes ganglionnaires du cou, du pharynx et des amygdales représentent environ 52 % des cas, sans que l'on puisse expliquer cette localisation. Rappelons que c'est un phénomène que l'on retrouve dans presque toutes les affections ganglionnaires tumorales.

Peut-être faudrait-il faire jouer un rôle au coefficient d'infectation chronique que présente ce groupe ganglionnaire : angine, rhino-pharyngite, infections cutanées de la face, infection dentaire jalonnent d'autant d'étapes infectieuses la vie de

ces formations lymphoïdes, les prédisposant peut-être à la néoplasie. Il existe d'ailleurs, et nous l'avons déjà rappelé, des affections ganglionnaires qui forment de véritables plis de passage entre les processus inflammatoires et les processus néoplasiques.

B. — **Signes cliniques :**

Le diagnostic de réticulo-sarcome ganglionnaire se fait en deux étapes :

— une *étape clinique :* c'est une tumeur ganglionnaire.

— une *étape anatomo-pathologique :* c'est un réticulo-sarcome ganglionnaire.

Les tumeurs malignes ganglionnaires ont une certaine unité symptomatologique. Tumeurs fréquentes chez les sujets d'âge moyen, elles se présentent sous deux grandes formes :

— les tumeurs ganglionnaires localisées pendant une période assez longue de leur évolution ;

— les tumeurs généralisées d'emblée à tout le système lymphoïde.

Aucun symptôme clinique ne permet de séparer les réticulo-sarcomes ganglionnaires des autres tumeurs malignes ganglionnaires. Seul l'anatomo-pathologiste fera le diagnostic précis.

A l'examen du malade, sans la biopsie révélatrice, nous ne pourrions porter que le diagnostic de tumeur ganglionnaire. C'est cette première étape dans le diagnostic que nous envisagerons seule ici.

Cliniquement, nous étudierons successivement les diverses localisations en prenant pour type de description la localisation cervicale la plus fréquente.

Localisation cervicale

I. — *La tumeur :*

Le début est toujours insidieux et indolore. Le plus souvent le malade découvre par hasard une nodosité du volume d'une noisette décelable surtout à la palpation, La liberté aux plans superficiels, la consistance élastique, l'indolence et la mobilité de cette petite tumeur n'alarment pas le patient et c'est pourquoi le plus souvent celui-ci n'est vu qu'à un stade plus avancé.

Etat : à cette période la tumeur est visible, saillante sous la peau, du volume d'une noix à une tête de fœtus, elle est recouverte par une peau tendre, non luisante, sans varicosités apparentes.

La palpation décèle une masse ganglionnaire unique ou multiple, suivant que les ganglions sont ou non confondus. La consistance en est dure, élastique, par endroits fluctuante, la mobilité de la tumeur diminuée. Lorsque la tumeur devient volumineuse, des adhérences peuvent entraîner des troubles de la circulation et créer ainsi de l'œdème, ou des céphalées par compression vasculaire, de la dyspnée ou de la dysphagie. Ces accidents sont rares, le plus souvent le malade n'éprouve qu'une gêne mécanique ; il y a peu ou pas de douleurs. Cette phase de localisation peut durer de longs mois et même de longues années sans enrichissement symptomatique. Après cette période de tumeur locale, apparaît la phase de généralisation dont nous parlerons plus loin.

C'est donc pour une *tumeur cervicale* que le malade vient consulter. Quels sont les autres signes qu'un examen général nous fait découvrir ?

2. — *Les signes d'accompagnement* sont peu nombreux.

a) *l'état général :*
est au début peu touché. Il commence seulement à s'altérer à la phase d'état. Un léger amaigrissement est constaté, le malade se plaint d'asthénie, d'inappétence.
b) *l'examen général :*
montre l'intégrité des autres organes, en particulier du foie, de la rate (signalons toutefois que celle-ci est parfois percutable mais jamais palpable).
c) *la température :*
est le plus souvent normale. Parfois, la courbe thermique est instable et la présence de fièvre peut prêter à confusion et diriger le diagnostic vers une affection ganglionnaire d'origine infectieuse.
d) *examen hématologique :*

En face de toute tumeur située dans un territoire ganglionnaire, l'examen de la numération et de la formule sanguine ont un intérêt que l'on ne doit pas sous-estimer.
a) *série rouge :* il y a légère anémie : 3.500.000 à 4.500.000, s'accentuant progressivement et donnant alors au malade une pâleur caractéristique. Le teint ne rappelle cependant pas celui des cancéreux. Des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue, des vertiges sont des symptômes banaux, dûs à cette anémie.
b) *série blanche :* dans quelques cas il y a peu de modification du chiffre des globules blancs, dans la majorité des cas on note une légère hyperleucocytose avec :

— l'augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles,

— l'augmentation légère du nombre des lymphocytes. Notons cependant les cas publiés par RICHTER et ROULET où le réticulo-sarcome était accompagné par une leucémie lymphoïde. Mais, est-ce coïncidence de deux maladies ou, au contraire, un passage entre deux entités morbides ?

— Les monocytes ont un chiffre normal sauf dans un cas signalé par ADAM. ASCHOFF et KIYONO ont pu, par des colorations vitales des cellules du système réticulo-endothélial, montrer l'origine réticulo-endothéliale des monocytes ; MERKLIN, WOLF et GOUNELLE, poursuivant ces recherches, ont montré le rôle de l'endothélite desquamative dans l'augmentation du chiffre des monocytes. Malgré l'affection réticulaire qui conduit au réticulo-sarcome, on ne trouve pas d'augmentation des monocytes, car il n'y a pas prolifération endovasculaire.

EN RÉSUMÉ : on se trouve en présence d'une tumeur cervicale, sans atteinte viscérale et, en règle générale, sans altération sanguine (nous verrons que dans deux de nos observations, le tableau général que nous venons de tracer est différent).

Ce serait nous répéter que de décrire les autres localisations superficielles axillaire ou inguinale, enrichies seulement de quelques symptômes locaux. Signalons que la forme axillaire est ordinairement douloureuse à cause de la proximité du plexus brachial et qu'un des premiers symptômes en est une névralgie intercostale.

Localisation médiastinale :

La localisation médiastinale est la plus rare. Les

tumeurs médiastinales n'occupent que le cinquième rang.

Le début est toujours insidieux, le plus souvent c'est un signe de compression médiastinale discret qui attire l'attention du malade ou de l'entourage : toux rauque, légère dyspnée, douleur rétrosternale, plus rarement voix bitonale ou compression des vaisseaux thoraciques entraînant l'œdème.

A la période d'état, on note une accentuation des signes précédents, accentuation de la gêne circulatoire et respiratoire.

Mais il faut insister sur le fait paradoxal que souvent de volumineuses tumeurs n'entraînent aucun symptôme alors que de petites tumeurs s'accompagnent très rapidement de signes alarmants.

La radiographie donne des renseignements plus précis ; c'est une image polylobée, polycyclique, non pulsatile, empiétant plus ou moins dans le médiastin postérieur, encadrant l'ombre vasculaire. On doit l'examiner sur des clichés de face et profil. *L'accroissement de la tumeur constatée sur des clichés d'âges différents est un des meilleurs signes de malignité.*

La bronchoscopie révèle ou l'intégrité des rameaux bronchiques ou la compression extrinsèque de ceux-ci par une tumeur dont la nature est impossible à déterminer.

L'examen lipiodolé n'apporte aucun autre renseignement si ce n'est nous montrer la localisation médiastinale et non pulmonaire.

Le diagnostic étiologique ne devient possible qu'au moment de la première atteinte ganglionnaire superficielle, sus-claviculaire en général. Elle permet par la biopsie et l'examen histologique

d'en faire le diagnostic et de déterminer la nature sarcomateuse de la tumeur.

Localisation abdominale :

Rare, elle n'est diagnostiquée rétrospectivement qu'à la période de généralisation, alors que les premiers signes ont été ceux d'une tumeur abdominale et de troubles digestifs banaux.

C. — **Evolution générale et formes cliniques** :

La période d'évolution locale est de durée fort variable, parfois longue (trois ans dans un cas de Graciun et Ursu), parfois fort courte et même inexistante.

Ultérieurement, d'autres localisations peuvent apparaître :

— dans la rate, créant une splénomégalie de volume cependant réduit, dans les territoires ganglionnaires, créant des adénopathies multiples déformant les aires superficielles,

— dans le foie, les reins.

Plus tard encore la tumeur entière peut se ramollir, la peau rouge et tendue s'ulcère. A ce stade les signes d'infections secondaires se surajoutent aux signes de néoplasie.

Durant cette évolution fatale et sans rémission, apparaissent une asthénie de plus en plus importante, un état subfébrile. Le malade se cachectise peu à peu : l'amaigrissement, l'anémie, l'inappétence annoncent toujours une fin prochaine, souvent même sans qu'une généralisation sarcomateuse ait eu le temps de se traduire cliniquement.

« Quant à la rapidité et à l'intensité de la généralisation, sans vouloir émettre des règles abso-

lues, nous croyons pouvoir signaler quelques causes favorables :

a) âge. Le réticulo-sarcome des jeunes est d'évolution plus rapide, parfois aiguë.

b) l'état général. Son état d'infériorité accélère l'évolution fatale.

c) l'aspect histologique de la tumeur. La forme indifférenciée est plus maligne que celle à évolution conjonctivo-polymorphe.

d) l'influence des rayons X... Une radiothérapie brutale et à hautes doses donne souvent de mauvais résultats avec un coup de fouet dans la généralisation ».

Tels sont les points qu'ADAM a consigné dans sa thèse au sujet de l'évolution et des facteurs aggravants.

A côté de cette forme localisée puis généralisée par poussées et par bouffées multiples et successives, on peut isoler une réticulo-sarcomatose à point de départ pluri-ganglionnaire d'emblée. Tels sont les cas rapportés par BENECKE et SCALABRINO. La tumeur a ainsi un point de départ pluricentrique.

ADAM admet que la tumeur maligne peut avoir des points de départs multiples, mais pense que dans la majorité des cas, elle a, en général, un point de départ unique. Il emploie pour le stade de généralisation le mot de « *métastase* » essaimant à partir d'un îlot ganglionnaire. D'autres auteurs pensent qu'au contraire le réticulo-sarcome ganglionnaire est une maladie de système, tissulaire et ganglionnaire et il est ainsi normal que cette atteinte soit plurifocale. C'est plus ou moins tardivement, pour des raisons inexpliquées, que la floraison se fait à travers *tout* le système ganglionnaire.

Des formes complexes avec altérations sanguines s'opposent à ces formes simples. Signalons l'association avec :

1°) une leucémie lymphoïde (cas de Richter) ;

2°) une leucémie à cellules monocytoïdes (Ursu et Craciun, Adam) ;

3°) un lymphogranulome (cas de Roulet).

Nous voudrions surtout insister sur des formes cliniques d'ailleurs particulières qui déroutent pendant quelque temps le praticien.

1 — Le réticulo-sarcome peut se manifester uniquement par une adénopathie localisée à un groupe ganglionnaire, stable pendant des mois, privée de toute manifestation clinique ou hématologique d'accompagnement. Seule sa persistance inquiète et fait faire à la longue un examen anatomo-pathologique qui révèlera la tumeur. L'évolution est longue et tout à coup la généralisation est là entraînant rapidement le malade.

2 — Les formes aiguës se présentent sous diverses formes :

a) des adénopathies multiples, s'installent rapidement, s'accompagnent de température et d'une atteinte générale diffuse.

b) des adénopathies localisées à un groupe ganglionnaire, cervicales le plus souvent, accompagnent les signes infectieux, pharyngés même, faisant penser à une infection bucale ou diphtérique. Elles ne jettent le masque qu'au bout de quelques jours.

c) des adénopathies localisées d'allure inflammatoire, présentent ces signes : tu-

meur, rougeur, chaleur locale, douleur faisant penser à un abcès.

D. — **Diagnostic**

1) *Diagnostic positif :*

C'est une tumeur. Nous ne repasserons pas ici en revue tous les symptômes que nous avons décrits lors de l'étude clinique. Rappelons simplement que le malade est porteur d'un signe positif : la tumeur, de deux signes négatifs : l'intégrité de la formule sanguine, l'intégrité des autres viscères. Mais le diagnostic de tumeur ganglionnaire et, à plus forte raison, de réticulo-sarcome ganglionnaire, ne sera vraiment précisé que par l'examen histologique. On voit donc l'importance de la biopsie qui devra être pratiquée très rapidement sur toute tumeur ganglionnaire ; la généralisation de l'adénograme ; la simplicité de la technique permettent d'ailleurs au praticien de serrer de très près le problème diagnostique.

2) *Diagnostic différentiel :*

Le problème se pose différemment suivant que la maladie est encore localisée à un seul groupe ganglionnaire ou qu'elle a déjà envahi plusieurs territoires lymphatiques.

Aussi, distinguerons-nous dans notre diagnostic différentiel deux étapes :

— la phase de tumeur unique,

— la phase de tumeurs ganglionnaires multiples.

1 — *Diagnostic à la phase de localisation,*

A) *Adénopathies infectieuses :*

Nous n'insisterons pas sur les différentes adénopathies résultant d'infections locales aiguës à la suite de plaie, de lésions cutanées.

Cependant, nous verrons dans une de nos observations un réticulo-sarcome débuter avec la même symptomatologie qu'une *angine diphtérique maligne :* c'est-à-dire grosse gêne respiratoire, cou pro-consulaire, température à 38°5.

Dans toutes ces adénopathies infectieuses, l'examen minutieux des différents appareils amènera le clinicien au diagnostic d'adénopathie satellite d'une affection locale infectieuse — l'évolution et, le cas échéant, la biopsie (observation) lèveront tous les doutes.

Nous envisagerons surtout ici les adénopathies dues à des infections chroniques :

— *adénopathie tuberculeuse isolée :*

Le terrain n'est plus le même. Dans la majorité des cas, c'est un sujet jeune qui se présente avec des adénopathies moins volumineuses évoluant sur un terrain spécial, à antécédents bacillaires nets.

Localement, on trouve à la palpation plusieurs adénopathies séparées et non, comme dans le cas du réticule-sarcome, une seule masse dure.

Egalement deux signes caractérisent cette affection :

— la présence des réactions biologiques de l'infection bacillaire,
— la tendance à la caséification.

— l'*adénopathie syphilitique :*

Nous n'insisterons pas sur l'adénopathie syphilitique primaire accompagnant le chancre, celle-ci rentre dans le cadre des adénopathies infectieuses aiguës. Nous parlerons simplement des adénopa-

thies uniques tertiaires. Très rares, elles peuvent être volumineuses, mais s'ulcèrent très vite. D'autres stimates de syphilis, plus encore que les recherches sérologiques, apporteront vite la clef du diagnostic que sanctionnera un traitement d'épreuve.

— la *maladie d'Hodgkin à son début :*

peut simuler le réticulo-sarcome, les deux affections débutant habituellement par la région cervicale.

Cependant, dans la maladie d'Hodgkin on note:

— l'indolence de l'adénopathie libre, ne suppurant pas,
— une splénomégalie modérée,
— mais surtout une fièvre amenant des poussées évolutives présentant soit un type rémittent, continu ou intermittent.

Ces signes sont pour Poinso beaucoup plus fidèles que le prurit et l'éosinophilie.

Le tableau ne tarde pas à se compléter car c'est une polyadénopathie multiple, assymétrique, subissant des poussées sans rythme, avec période d'aggravation et de rémission.

B) *Adénopathies cancéreuses :*

a) *Les adénopathies cancéreuses secondaires :*

Les adénopathies cancéreuses secondaires simulent les tumeurs réticulo-sarcomateuses, en particulier les volumineuses adénopathies d'un petit cancer du sinus périforme. L'examen approfondi du malade, ses antécédents, permettent d'éliminer ces adénopathies satellites.

b) *Les adénopathies cancéreuses primitives :*

Une seule simule l'adénopathie du réticulo-sarcome, c'est celle des *lymphosarcomes :* mêmes

caractères cliniques, mêmes indolence, consistance, mais l'évolution est légèrement différente : la tumeur atteint un volume plus considérable et les métastases sont plus tardives.

C) *Adénopathies suivant la localisation :*

— *Dans la région inguinale* on pourra discuter la maladie de Nicolas Favre : l'allure inflammatoire plus aiguë, évoluant rapidement vers la suppuration en « pomme d'arrosoir », confirmera le diagnostic porté. La prospection biologique par l'intradermo-réaction de Frei apportera un élément de certitude plus grand que l'examen histologique.

— *Dans le médiastin* le problème est plus délicat, car les lésions sont profondes et difficiles à interpréter. Le diagnostic des *diverses néoplasies médiastinales* est impossible à faire tant que l'atteinte des ganglions superficiels n'est pas faite. La biopsie permettra alors de caractériser la lésion.

— la médiastinite syphylitique ne donne pas d'ombres polyobées ;

— la maladie d'Hodgkin sera reconnue par la recherche d'autres localisations, des signes cardinaux. Seule ici la biopsie pourra également faire le diagnostic d'une façon certaine.

Nous n'insisterons pas sur les diverses tumeurs de la région médiastinale soit vasculaires ou parenchymateuses : la clinique, les examens spécialisés permettront le plus souvent et rapidement de circonscrire la lésion et de la classer parmi les affections ganglionnaires.

— *Dans la région abdominale*, l'esprit peut être arrêté quelques instants par les affections suivantes ;

— tuberculose péritonéale,

— diverses tumeurs de l'abdomen, mais ici le diagnostic sera vite appuyé par le contexte clinique ainsi que par les divers examens de laboratoire.

2 — *Diagnostic à la phase de tumeurs ganglionnaires multiples :*

— La *maladie de Hodgkin*, *la tuberculose ganglionnaire généralisée*, type Sabrazes, n'arrêtent pas longtemps le diagnostic dans leurs formes typiques, seules certaines formes atypiques ou intermédiaires seront d'interprétation délicate, mais l'examen histologique tranchera la question.

Dans la leucémie lymphoïde, les ganglions sont plus mous, ils se développent simultanément dans divers territoires symétriquement. La formule sanguine est très perturbée, montrant une lymphocytose à 90 ou 95 %. Il en est de même pour la leucémie aiguë et la leucémie avec monocytes.

— *Le lymphosarcome* à sa période de généralisation ressemble étrangement au réticulo-sarcome ayant une même évolution. L'ulcération des ganglions est plus rapide. Dans le sang une polynucléose banale, sans forme leucémique, est constatée. Cette polynucléose traduit l'infection secondaire. Mais seule la biopsie fait le diagnostic.

En conclusion : Le diagnostic de tumeur ganglionnaire est très rapidement porté. On éliminera toute autre tumeur mais seul l'examen de l'histopathologiste (adénogramme et biopsie) permettra de mettre une étiquette précise sur la maladie.

D'où cette règle pratique très importante : dans tout cas d'adénopathie, la biopsie est nécessaire et il faut la pratiquer autant que possible sur un gan-

glion fraîchement atteint. La coexistence d'altérations sanguines du type leucémique et de tuméfaction ganglionnaire ne doit pas être un motif pour négliger cet examen, car nous savons qu'il existe des formes intriquées (leucosarcomatose).

Étude anatomo-pathologique

A. — Anatomie macroscopique

Le ganglion réticulosarcomateux ne possède aucun caractère propre qui permette de fixer le diagnostic de l'examen macroscopique.

Il s'agit, le plus souvent, d'une tumeur formée par plusieurs groupes ganglionnaires fusionnés.

En général, au début, le ganglion est lisse, bien limité, mobile, blanchâtre, non adhérent aux tissus voisins. D'un aspect luisant, nacré, il a le volume d'une noix. D'une consistance élastique, il n'a pas la dureté des ganglions cancéreux au début.

A la section toute structure folliculaire a disparu, les zones corticales et médullaires sont fusionnées, la couleur est blanchâtre ou rosée. Cet aspect est celui de tout ganglion lymphogranulomateux ou sarcomateux ; aussi l'on ne peut, sur la seule vue d'un ganglion prélevé, faire un diagnostic précis.

A la période d'état, nous trouvons un agglomérat de plusieurs ganglions, le plus souvent bien encapsulés, mais parfois envahissant par des fusées les tissus voisins. A côté de ganglions jeunes et élastiques existent des ganglions ramollis, parfois pseudo-fluctuants.

La coupe pratiquée dans cette masse montre que le plus souvent, chaque ganglion a conservé sa capsule propre ; plus tard, il n'y a plus qu'un magma où il est difficile de retrouver les diverses masses ganglionnaires. La couleur également varie avec l'âge ; d'abord blanchâtre, la masse ne tarde pas à devenir par endroits jaunâtre, rougeâtre, prenant un aspect de pus mal lié.

Il est à noter que souvent ces néoplasmes englobent dans leur masse les vaisseaux du territoire, contractant avec eux de fortes adhérences. Ainsi s'expliquent la compression vasculaire et les signes cliniques qui en découlent.

B. — Anatomie microscopique

a) *Renseignements fournis par l'adénogramme et les empreintes des ganglions.*

La ponction ganglionnaire a été l'objet d'études de divers auteurs, parmi lesquels Pawlowky, P. Emile Weil et ses collaborateurs.

Le fragment pourra être fixé, inclus à la paraffine et étudié histologiquement. Généralement, on se contente de faire des frottis. La ponction doit être pratiquée parfois à plusieurs reprises, car elle reste souvent blanche. On trouve, outre les éléments du ganglion normal, des cellules ayant de 20 à 25 μ très jeunes, avec un énorme noyau à chromatine réticulée, rond ou ovale. Le protoplasme est insignifiant, basophile.

Mais cette ponction ganglionnaire est difficile à interpréter et il faut une très grosse habitude de la lecture de l'adénogramme pour pouvoir affirmer la nature réticulo-sarcomateuse de l'affection.

Cependant, dans les cas où la biopsie s'avère

difficile ou impossible (opération trop importante à l'aisselle ou aux aines pour pouvoir être constamment proposée, cicatrices), la ponction ganglionnaire doit toujours être faite.

Les avantages de cette ponction sont de deux natures : pouvoir être répétée dans les cas douteux, être bien acceptée de la part du malade.

b) *Biopsie ganglionnaire.*

A l'examen d'un ganglion de réticulo-sarcome, on est frappé par le polymorphisme des images histologiques.

Cette bigarrure a été remarquée tout d'abord par Connor et Oberling dans les tumeurs osseuses. Roulet, étudiant les atteintes purement ganglionnaires, la retrouve,. Oberling donne l'explication de ces images : les aspects observés ne représentant que des expressions morphologiques d'une même espèce de cellules embryonnaires pluripotentielles, ayant suivi des destinées différentes : les cellules réticulaires.

Cette cellule réticulaire a en effet des potentialités évolutives multiples.

On peut, avec Roulet d'une part, Cracium et Al. Ursu d'autre part, adopter comme classification des réticulo-sarcomes ganglionnaires une classification suivant l'évolution propre de la cellule réticulaire, c'est-à-dire distinguer :

1°) un premier type indifférencié ou embryonnaire,

2°) des types différenciés :

soit dans le sens endothélial :

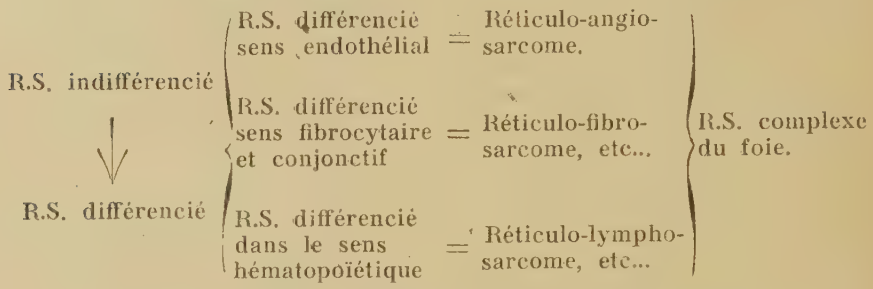
réticulo-endothélio-sarcome,

soit dans le sens hématopoïétique :

réticulo-myélosarcome,

réticulo-lymphosarcome.

Nous pouvons donc d'ores et déjà dresser ici le schéma suivant :



Ces derniers sont réunis par une série de faits de passage aux sarcomes des organes hématopoïétiques (à noter que dans le sarcome d'Ewing la différenciation dans le sens hématopoïétique se fait surtout vers la myélopoïèse et l'érythropoïèse).

En suivant cette classification, nous allons décrire d'une façon schématique les différentes formes histologiques rencontrées dans les réticulosarcomes.

A. — *La forme indifférenciée :*

L'aspect est ici monotone et uniforme. Ce qui frappe au premier abord est l'abondance des noyaux non séparés les uns des autres par des membranes cellulaires. C'est l'aspect typique d'un syncitium. C'est, suivant l'expression classique, une « véritable culture de noyaux ».

Ces noyaux, clairs et très nombreux, tassés les uns contre les autres, peuvent prendre diverses formes : ou sphériques, ou le plus souvent échancrés, bilobés. Chaque noyau est cerclé par une membrane nucléaire fine. La chromatine peu abondante est répartie en fins filaments disposés surtout à la périphérie du noyau et donne à celui-ci

un « aspect poussiéreux » et clair. Dans certains noyaux, on trouve des nucléoles, le plus souvent centraux.

Il y a peu de protoplasme de réaction neutrophile autour de ce noyau qui touche presque ses voisins.

Les mitoses sont nombreuses, souvent atypiques. Mais la division directe est très fréquente dans les réticulo-sarcomes ganglionnaires (ADAM). L'index cinétique n'a donc ici aucune valeur pronostique. Nulle part il n'existe de monstruosité cellulaire. Au centre et même parfois à la périphérie de la tumeur, on trouve des zones de nécrose; elles sont plus ou moins étendues, mais respectent les cellules groupées autour des vaisseaux qui prennent ainsi des aspects périthéliomateux assez caractéristiques. Il n'y a pas de substance collagène dans la tumeur; par contre, les méthodes d'imprégnation à l'argent permettent de voir la présence des fibres de réticuline cheminant entre les noyaux. « Certaines fibrilles plus courtes entourent de près « un noyau sans s'éloigner de lui, ou lui forme « une petite calotte à l'un des pôles. Quelques- « unes se trouvent dans un stade que nous dénom- « merons préfibrillaire et qui se caractérise par « le fait qu'elles ne sont représentées que par une « ligne pointillée au lieu de former des traits pleins « comme les véritables fibrilles. Toutes ces fibres « réticulaires se trouvent uniformément dissémi- « nées dans la masse tumorale sans former de vé- « ritable réseau. Quant à leur origine, leur dia- « mètre uniforme, la situation intracellulaire de « certaines d'entre elles, de même que l'absence « de toute cellule réticulaire adulte ou de fibro-

« cyte sont des arguments qui plaident en faveur « de leur nature tumorale » (ADAM).

B. — *Forme différenciée :*

Les noyaux, ici, s'écartent les uns des autres. Ils gardent les mêmes caractères que dans la forme précédente, mais le protoplasme commence à s'individualiser par endroits et présente un aspect polyédrique. Parfois les cellules sont réunies par des ponts cytoplasmiques.

Les mitoses sont assez fréquentes :

Les méthodes d'imprégnation argentique montrent la présence de réticuline. Plus abondante, mieux dessinée, elle forme dans certaines plages un réseau continu et serré. Cette forme est caractérisée par l'augmentation des fibres de réticuline et l'individualisation cellulaire.

C. — *La forme différenciée endothéliale :*

D'après OBERLING et RAILEANU, l'aspect morphologique de cette forme différenciée est le suivant :

— la tumeur en certains endroits est formée d'un tissu qui rappelle exactement la forme indifférenciée précédemment décrite ;

— dans d'autres endroits, on note un réseau de cavités tubulaires de formes et de dimensions très inégales, tapissées par un syncitium endothélial, où les noyaux sont inégaux et atypiques.

De plus, il est à remarquer que ces cellules endothéliales sont à leur périphérie bridées par du tissu collagène.

Entre ces deux aspects histologiques extrêmes, on distingue tous les passages.

Cette forme différenciée endothéliale est très

rare dans les localisations ganglionnaires, elle est plus courante dans le réticulo-sarcome osseux.

D. — *Le réticulo-lympho-sarcome :*

Alors que l'évolution dans le sens hématopoïétique se fait au niveau des autres tumeurs réticulaires et particulièrement dans le sarcome d'Ewing vers la série myéloïde, plamocytaire ou érythroblastique, c'est vers la lignée lymphocytaire que cette évolution a lieu dans les réticulo-sarcomes ganglionnaires.

Nous empruntons à Adam les descriptions histologiques de cette tumeur : « Les différentes étapes de l'évolution lymphoblastique sont très distinctes et facilement contrôlables. Dans un premier stade, il se forme un clivage de la masse syncitiale qui aboutit à la constitution d'éléments isolés. A ce moment, les cellules présentent l'aspect de prolymphoblastes. Le noyau est clair, de forme ronde ou ovalaire, il présente une ébauche de réseau chromatimien et quelques grains fins, près de la membrane nucléaire très visible. Parfois, on distingue un ou deux nucléoles basophiles. La forme de la cellule est irrégulièrement polyédrique.

Au stade suivant, les caractères du lymphoblaste apparaissent et les noyaux ont une forme régulière ronde. On trouve un ou plusieurs nucléoles basophiles, parfois un seul nucléole acidophile.

Le protoplasme est, en général, basophile, homogène. Les limites cellulaires sont nettes (il est à noter que l'on ne trouve que très peu de réticuline et que les fibres conjonctives sont absentes).

E. — *Formes à différenciation fibrocytaire :*

Décrite par ADAM, cette forme est rare au niveau des ganglions. Les noyaux s'allongent progressivement, la chromatine y est abondante ; le protoplasme est limité par une membrane cellulaire parfaite. Ces fibrocytes, de nombre de plus

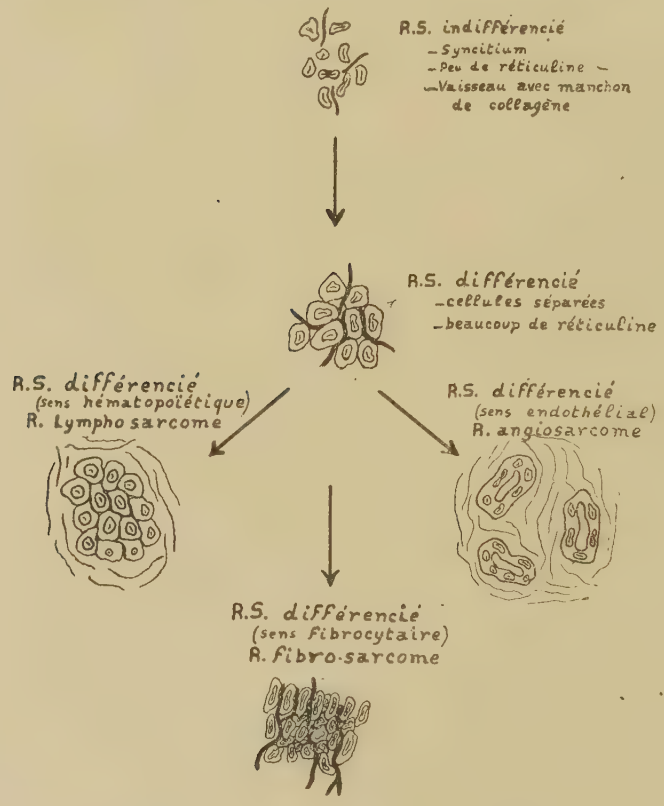


Schéma des divers réticulo-sarcomes

en plus considérable, se rangent parallèlement les uns à côté des autres pour donner par endroits des faisceaux purs de sarcomes fuso-cellulaires. Les fibres de réticuline sont extrêmement nombreuses

dans cette forme histologique. Dans certaines tumeurs, d'autres cellules se différencient en même temps que l'élément fibrocytaire et l'on trouve des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages.

C. — Diagnostic histologique

En pratique, dans une même tumeur, il n'est pas rare de voir différents aspects se succéder en différentes phases. L'aspect indifférencié est dans chaque groupe et les formes évolutives se montrent plus ou moins abouties.

Ces diverses formes histologiques se continuent insensiblement l'une vers l'autre. La nature sarcomateuse de la tumeur est évidente et ne permet pas la confusion avec les autres affections réticulaires. Cependant, le diagnostic histologique est souvent délicat, car il existe des transitions entre diverses formes voisines d'aspect et pourtant différentes quant à leur origine.

Nous distinguerons :

— les tumeurs nées aux dépens de la lignée lymphoïdes : les lympho-sarcomes,

— les tumeurs ou affections nées aux dépens de la lignée du tissu réticulo-endothélial.

Nous commencerons par éliminer les atteintes ganglionnaires non néoplasiques.

A. — ATTEINTES GANGLIONNAIRES NON NÉOPLASIQUES

a) *Les réticulo-endothélioses secondaires :*

Ce sont les réactions du système réticulo-endothélial d'origine parasitaire, infectieuse ou toxique. Les agents extérieurs déclenchent dans le territoire attaqué et dans les territoires ganglionnaires satellites des réactions plus ou moins intenses

que relèvent toujours le type inflammatoire. Ces réactions s'observent dans les affections parasitaires (leishmanioses du paludisme), dans les maladies infectieuses et surtout au cours des affections tuberculeuses.

Mais dans tous ces cas, l'atteinte réticulo-endothéliale ne domine pas le tableau clinique, elle n'est qu'un élément de l'inflammation qui revêt le plus souvent l'aspect d'une inflammation spécifique. La constatation du germe sur les coupes permet d'affirmer le diagnostic.

b) *La maladie de Besnier-Bœck :*

Atteint habituellement en premier lieu le secteur cutané du système réticulo-endothélial, elle est encore individualisée au point de vue histologique par son aspect. Il s'agit de nodules isolés ou agglomérés formés par des nappes de cellules épithélioïdes avec, à la périphérie, une couronne de lymphocytes. C'est essentiellement un infiltrat monotone.

c) *Les réticulo-endothélioses métaboliques :*

La maladie de Hans Schuller Christian, la maladie de Neimann-Pick, la maladie de Gaucher ne peuvent, en aucun cas, simuler les réticulo-sarcomes. Les cellules présentent, en effet, des enclaves de la substance dont le métabolisme vicié donne naissance à l'affection considérée maligne.

d) *Les lymphogranulomatoses malignes :*

Nous avons vu la particulière difficulté du diagnostic. Au point de vue histologique, le *polymorphisme* de la coupe avec ses polynucléaires (neutrophiles ou éosinophile), les cellules de Stenberg, la tendance à la fibrose sont des éléments diagnostiques très importants. Mais dans certains cas limités, le diagnostic est peut-être très difficile.

d) *Les réticulo-endothélioses :*

Le groupe des réticulo-endothélioses est le dernier venu des affections du système réticulo-endothélial.

Nous n'insisterons pas sur le groupe des réticuloses associées à des altérations de la formule sanguine blanche soit leucémique, soit monocytaire, car le diagnostic est d'abord fait par l'examen hématologique, ensuite par l'aspect monomorphe de l'infiltrat fait d'éléments isolés, mais semblables entre eux.

Les réticuloses pures, plus rares, sont plus difficiles à diagnostiquer. Si du point de vue clinique, elles se manifestent par de la température avec une splénomégalie et une hépatomégalie plus ou moins importante, du point de vue histologique, elles révèlent toujours une réaction à caractère systématisé consistant, dans tous les organes hématopoïétiques, en une hypertrophie et une multiplication des cellules réticulo-endothéliales, elles ne constituent cependant pas le plus souvent de formation à caractères tumoraux, mais certaines formes de réticuloses histio-monocytaires semblent faire la transition avec les réticulo-sarcomes.

B. — Les lymphosarcomes

Sont des tumeurs nées aux dépens de la série lymphocitaire normale. La distinction est relativement aisée lorsqu'on est en présence de caractères bien tranchés avec des cellules bien différenciées. Elle devient difficile, lorsqu'il s'agit soit de formes très jeunes remontant très haut dans la série hématopoïétique, soit de formes où, de conserve, les cellules lymphocytaires et les cellules réticulaires ont proliféré (type Kundrat).

Rappelons d'ailleurs que d'après MARCHAND, la spécificité cellulaire des cellules conjonctives a été trop souvent surestimée et que cellules lymphoïdes et cellules réticulaires dérivent toutes deux d'une souche commune : la cellule souche de DOMINICI, l'hémohistioblaste de FERRATA.

Aussi, en présence de cas de nosographie différente, certains auteurs préfèrent-ils décrire :

— les lymphosarcomes à tendance lymphoblastique,

— les lymphosarcomes à tendance réticulaire.

Dans leur forme typique, les lymphosarcomes présentent des particularités qui les distinguent des réticulo-sarcomes:

— les cellules *rondes* ressemblent tantôt à des lymphoblastes (lymphoblastome de RIBBERT), tantôt à des lymphocytes (lymphocytome de RIBBERT). Elles sont bien *individualisées*, leur protoplasme réduit et faiblement basophile ;

— les noyaux sont *ronds*, volumineux, à chromatine plus ou moins dense ;

— les mitoses sont très fréquentes, atypiques ;

— les *noyaux monstrueux* sont nombreux ;

— fibres argentophiles dessinant un réseau délicat.

L'aspect est remarquablement homogène.

EN RÉSUMÉ :

Le diagnostic histologique est parfois difficile à porter entre une réticulose simple aiguë ou chronique, un lympho-sarcome et un réticulo-sarcome. Les autres affections déjà écartées au point de vue clinique peuvent être définitivement éliminées par un attentif examen histologique. Mais dans les cas d'interprétation délicate, l'étude morphologique seule ne pourrait qu'amener à des erreurs et le

diagnostic ne doit être porté qu'en accord avec les données fournies par la clinique prolongées par les examens de laboratoire et la prospection biologique.

Traitement

Nous serons brefs sur ce chapitre car, comme nous l'avons vu en étudiant l'évolution de cette affection, celle-ci ne laisse aucun espoir.

Lorsque la masse ganglionnaire est unique, on a tenté, surtout dans les régions axillaire et cervicale, un évidement ganglionnaire ; en fait, cette intervention semble dans presque tous les cas avoir donné des résultats décevants. Cependant ADAM dans sa thèse et nous-même apportons deux cas où un curettage de la région, suivi, il est vrai, de séances de radiothérapie, a entraîné une guérison qui s'est maintenue pendant plusieurs années.

Ces cas sont rares. La plupart des auteurs admettent que le seul traitement est d'emblée radiothérapique.

En utilisant une technique bien réglée, il est possible d'éviter la plupart des accidents et des incidents des cures radiothérapiques : un examen général, le relevé de la température bi-journalière, l'examen d'hémogrammes successifs décèleront vite les contre-indications.

Sous l'effet des rayons, les masses ganglionnaires fondent spectaculairement. Cependant, les résultats finalement obtenus sont, il est vrai, tout à fait décevants : c'est après les séances radiothérapi-

ques, impuissantes à enrayer la généralisation néoplasique, que se font des reproductions rapides de métastases ganglionnaires, viscérales ou osseuses.

Dans certains, la masse tumorale, sous l'effet des rayons, subit, au contraire, un coup de fouet et s'étend progressivement. Tel est le cas signalé par ETCHÉVERRI dans sa thèse.

On ne saurait donc conclure à la constante radiosensibilité du réticulo-sarcome.

Doit-on espérer que le sérum anti-réticulaire cytotoxique de BOGOMOLETZ apportera des modifications à la thérapeutique ?

Actuellement utilisé uniquement en expérimentation, ce sérum doit être considéré comme un « catalyseur du système physiologique du tissu conjonctif » et pourrait ainsi mobiliser et alerter le tissu réticulo-endothélial et l'empêcher de dévier.

On ne peut, sur une simple expérimentation, ne bâtir que des hypothèses.

Documents anatomo-cliniques

OBSERVATION I

(communiquée par le Docteur Cave)

(Début clinique à type angine diphtérique maligne. Réticulo-sarcome indifférencié à tendance lymphoblastique et endothéliale).

M. R... 50 ans.

En avril 1949, ce malade, qui ne présente aucun antécédent valable, voit s'installer d'énormes masses cervicales bilatérales avec température et dysphagie importante : les symptômes sont ceux d'une diphtérie maligne car, outre les adénopathies, on note des amygdales se touchant et recouvertes de fausses membranes; gros tirage respiratoire. Le prélèvement laryngé est alors fait et est négatif. Le malade, examiné par un oto-rhino-laryngologiste qualifié, commence un traitement par la pénicilline en injections.

Par la suite, le malade peut avaler et mieux respirer en quelques jours.

Mais des adénopathies inguinales de moyen volume (œuf de pigeon) apparaissent dans les jours suivants, toujours accompagnées de température et d'une légère périadénite.

C'est avec ce tableau que le malade entre le 16 juin 1949 à la clinique du Docteur Cave où une biopsie, dont on lira le compte rendu, est pratiquée. La réponse entraîne la sanction thérapeutique : radiothérapie (7.000 R.). Sortie de la clinique le 20-7-1949. Grosse amélioration avec fonte partielle des énormes masses ganglionnaires cervicales et de l'amygdalite. Par contre, les adénopathies inguinales et axillaires persistent.

Revu le 2-7-1949, mais exitus fin octobre 1949.

Biopsie ganglionnaire : Le ganglion est entouré par une

mince capsule fibreuse d'où émanent de fines cloisons fibreuses qui lobulent le parenchyme tumoral.

Disparition complète de la structure folliculaire ; à la place des follicules, on trouve des noyaux très clairs, jetés pêle-mêle, semble-t-il, sur un fond uniforme. Cependant, par places, quelques îlots de cellules lymphoïdes. Les noyaux présentent une forme arrondie, ovalaire ou échancrée. Leur chromatine est fine, granuleuse, avec quelques grains plus volumineux et plus foncés. La membrane nucléaire est nettement distincte. On ne distingue aucune image cellulaire.

Les mitoses sont assez fréquentes.

Dans d'autres endroits, les cellules ayant le même caractère s'entourent de membranes cellulaires, mais restent unies entre elles par de nombreux points cytoplasmiques.

En un point, à côté de deux vaisseaux à parois propres, près de la périphérie du ganglion, le microscope montre un aspect nettement lymphocytaire.

Les cellules y sont tassées les unes contre les autres, régulièrement arrondies. Les noyaux ont une chromatine beaucoup plus dense. Dans presque chaque noyau on voit un ou deux nucléoles nettement acidophiles.

Cette plage uniforme n'est pas délimitée par un tissu fibreux, elle ne paraît pas également refoulée par la masse syncitiale décrite plus haut, mais il semble, au contraire, qu'il y ait passage d'un aspect à l'autre, passage insensible ce qui prouve la nature tumorale de toutes ces cellules décrites.

En un point de la courbe, au contraire, les cellules semblent se différencier dans un sens endothélial et former des cavités à parois composées par des noyaux monstrueux. Parfois quelques hématies sont trouvées dans la lumière.

Conclusion. — Réticulo-sarcome ganglionnaire indifférencié, à tendance lymphoblastique et endothéliale (cf. microphoto).

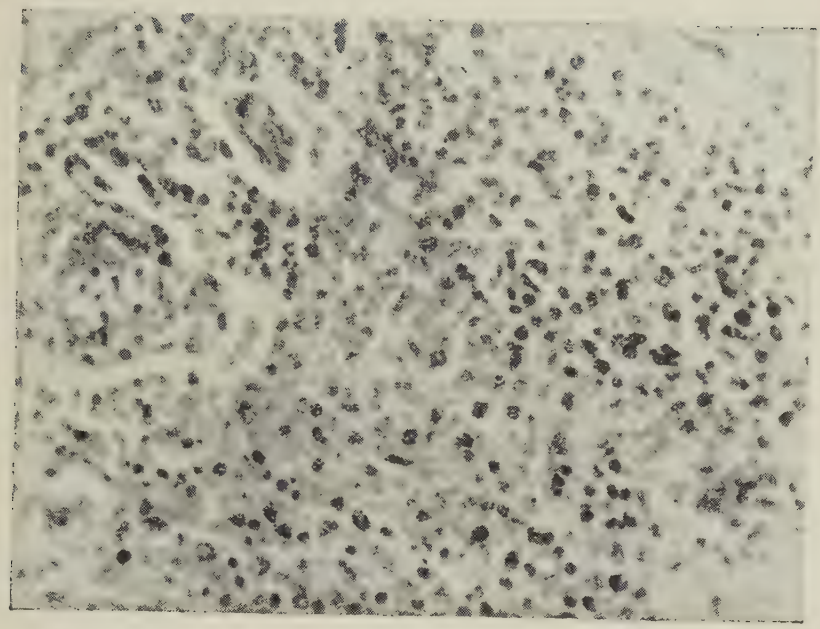
OBSERVATION II

(Service du Professeur Roques)

(Réticulo-sarcome à évolution lente, à poussées successives accompagnées de régression presque complète des lésions.

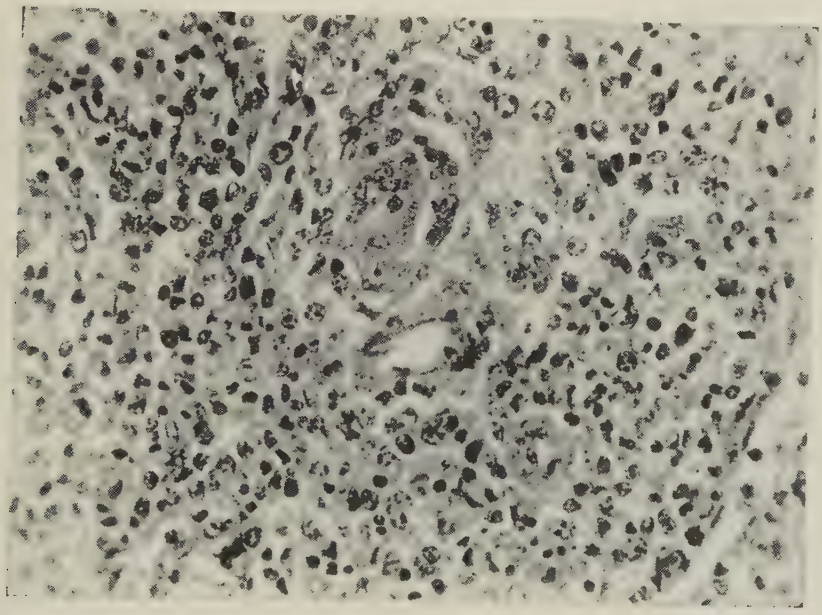
Réticulo-sarcome indifférencié).

M. R... Julien, 42 ans.



Microphoto Serr

RÉTICULO SARCOME INDIFFÉRENCIÉ



Microphoto Serr

RÈTICULO SARCOME A TENDANCE ENDOTHELIALE

Aucun antécédent à signaler jusqu'en 1947.

En janvier 1947, apparition d'une polyadénopathie inguinale avec asthénie, amaigrissement qui régresse sous l'effet d'un traitement banal. En mai, de nouvelles localisations apparaissent, surtout sous-maxillaire et axillaire, nouvelle rétrocession des lésions.

Le 7 avril 1949, nouvelles adénopathies axillaire et inguinale qui ne régressent qu'après un long traitement général et le repos.

En mai 1949 : reprise des phénomènes tumoraux avec asthénie importante. Frissons, température à 40°5, nécessitant l'hospitalisation.

A l'entrée : le malade se présente avec un état général atteint : amaigrissement, asthénie, anorexie, température à larges oscillations : 37°5-39°.

On note des adénopathies de la chaîne jugulaire, sous-maxillaires, axillaires et inguinaux. Ce sont des ganglions mobiles, élastiques, allant de la grosseur d'une noisette à la grosseur d'une mandarine. Dans les plis inguinaux surtout deux grosses masses tumorales se présentant avec des caractères inflammatoires : rougeur, hyperesthésie locale, fixation aux plans profonds, empâtement.

Ces adénopathies ne sont pas accompagnées de prurit, d'éruptions cutanées. Les examens complémentaires viscéraux n'apportent aucune lumière à l'observation. On relève simplement une rate légèrement percutable et un foie dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Système nerveux normal, ainsi que les systèmes respiratoire et cardiaque.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

Urée : 0,45.

B.W.: négatif.

Formule sanguine : poly neutro : 64 %.
poly éosino : 3 %.
lympho : 29 %.
monocytes : 4 %.

Numération sanguine : G.R. 2.500.000.
G.B. 5.000.
Hb. 75 %.

Médullogramme (laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine) :

0,5 % myéloblaste,
2,5 % promyélocyte,
10,5 % myélocytes neutrophiles,
0 % » basophiles,
2,5 % » éosinophiles,

12	%	métamyélocytes neutrophiles,
0	%	» basophiles,
1,5	%	» éosinophiles,
36,5	%	polynucléaires neutrophiles,
0	%	» basophiles,
3	%	» éosinophiles,
2,5	%	lymphocytes,
0	%	monocytes,
2,5	%	mégaloblaste,
23,5	%	érythroblaste.

Donc, pas de cellules leucosiques, moelle très riche en éléments cellulaires avec très forte prépondérance de la lignée myéloïde.

Trois diagnostics pouvaient être envisagés devant ce malade : Maladie d'Hodgkin, adénopathies tuberculeuses ou tumeurs malignes. Seule la biopsie permit le diagnostic de réticulo-sarcome.

Traitement prescrit : radiothérapie (17 séances) associée à un traitement hépatothérapique et vitaminique.

Très rapidement : fonte des masses tumorales, normalisation de la température, reprise du poids.

Ce malade n'a pu être par la suite suivi.

Examen d'un ganglion de la chaîne inguinale :

Le fragment prélevé intéresse des ganglions séparés les uns des autres par des capsules épaisses qui envoient à l'intérieur des tissus des travées plus ou moins épaisses colorées en rouge par le picroponceau. En un point la capsule est envahie par le tissu tumoral.

Ce qui frappe à la lecture microscopique et à un faible grossissement, c'est, d'une part, la destruction complète de la structure ganglionnaire et également la monotonie de la coupe : semis de noyaux tous identiques les uns aux autres.

A un plus fort grossissement, ces noyaux ne sont pas séparés les uns des autres par des membranes cellulaires distinctes, mais sont en syncitium.

Très pauvres en chromatine, ils ont, par contre, une membrane nucléaire très nette.

Pas de mitoses.

Très peu de vaisseaux. Ceux-ci ont une paroi propre.

On ne trouve pas de foyers hémorragiques dans la tumeur.

Conclusion. — Réticulo-sarcome indifférencié.

OBSERVATION III

(communiquée par le Professeur Jacques FABRE)

(Réticulo-sarcome indifférencié : une seule masse néoplasique extirpée chirurgicalement. Guérison actuelle quatorze mois après la biopsie et la radiothérapie locale).

Mme V...

Aucun antécédent à signaler.

En août 1948, cette malade découvre une masse ganglionnaire dans les régions de la nuque et rétro-carotidienne. Masse indolore, mais s'accompagnant d'une légère température aux alentours de 38°. Aucun signe inflammatoire concomitant. Aucune inflammation cutanée n'est découverte par le médecin traitant.

Un examen otologique ne montre rien de suspect au niveau de son oreille moyenne et l'examen général ne décèle aucune anomalie : rate, foie normaux. Formule sanguine quantitativement normale, qualitativement on trouve cependant 4 % de polynucléaires éosinophiles.

Le diagnostic présumé est alors celui de Maladie de Hodgkin. Le 15 octobre 1949, la biopsie, qu'on lira quelques lignes plus loin, diagnostique un réticulo-sarcome ganglionnaire.

Des séances de radiothérapie (7.000 R.) firent disparaître la lésion. Actuellement, quatorze mois après le début de son adénopathie, la malade est en excellence santé et aucune nouvelle masse ganglionnaire n'est venue compléter le tableau.

Examen ganglionnaire :

Ganglion entouré par une capsule fibreuse, envahie par endroits.

Quelques amas de cellules lymphoïdes entourés et resserrés par les masses tumorales qui ont détruit entièrement la structure folliculaire.

Aspect monotone de la coupe à un faible grossissement.

Au fort grossissement, les noyaux paraissent tassés les uns sur les autres, non séparés par les membranes cellulaires, pourtant en quelques endroits, peut-on noter des séparations nettes entre divers noyaux.

Noyaux arrondis, à chromatine lâche et peu dense, à membrane nucléaire très distincte.

Très peu de mitose.

EN CONCLUSION : réticulo-sarcome indifférencié, différencié sur certaines parties de la préparation.

OBSERVATION IV

Malade du Professeur Planques, biopsie examinée le 10-4-1947 par notre Maître le Professeur J. Fabre.

Examen histologique de la biopsie : le ganglion n'a plus aucune ordonnance folliculaire. Par contre, le fragment prélevé montre une image cellulaire uniforme parcourue par des travées fibreuses assez riches en cellules, donc jeunes. La tumeur est formée essentiellement par deux formes de cellules :

1°) cellules en syncitium en plages très abondantes et formant presque la totalité du tissu tumoral. Les noyaux sont nombreux, tassés les uns contre les autres, avec une membrane nucléaire nette. Ils sont ronds ou ovalaires, parfois recourbés.

Leur chromatine est fine, presque poussiéreuse. Les mitoses sont assez nombreuses.

Aucune limite cellulaire n'est décelable entre deux noyaux. Le protoplasme est irrégulier et de densité variable.

2°) mélangés aux cellules décrites ci-dessus, on aperçoit par endroits un grand nombre de noyaux allongés, pauvres en chromatine, sans limite cellulaire, et qui donnent par endroits des images de sarcomes fibrocytaires.

Les vaisseaux sont peu nombreux aux côtés des travées conjonctives ; pas de foyers hémorragiques, pas de plages de dégénérescence.

Conclusion : Réticulo-sarcome ganglionnaire indifférencié à tendance fibroblastique.

OBSERVATION V

(communiquée par le Professeur Jacques Fabre)

M. N..., 38 ans, à Condom.

Apparition insidieuse d'une tumeur cervicale qui augmantant progressivement, déforme la région latérale du cou et pose le problème diagnostique d'un goitre.

Envoyée avec le diagnostic clinique : goitre ou ganglion ?

La coupe intéresse un fragment de ganglion présentant tous les caractères de ganglions atteints de réticulo-sarcome type indifférencié : noyaux en syncitium, très abondants, formant la totalité du tissu, tassés les uns contre

les autres ; ils ont une membrane nucléaire nette : ronds ou ovalaires, ils contiennent une chromatine pâle et très fine. Pas de mitoses.

Le malade a été complètement perdu de vue.

OBSERVATION VI

Coupe n° 1656. — *Clinique médicale du Professeur* ROQUES.

Même aspect que dans l'observation précédente. Réticulo-sarcome indifférencié. Pas de membrane cellulaire : syncitium de noyaux très pâles à chromatine poussiéreuse, mais à membrane nucléaire nette.

Conclusion

A propos des six observations inédites que nous rapportons, nous pouvons conclure :

1°) Les réticulo-sarcomes ganglionnaires se présentent comme des entités cliniques mais surtout anatomo-pathologiques bien définies.

Ils sont d'observation assez rare.

2°) Du point de vue clinique, ils se traduisent par des tumeurs dont l'origine ganglionnaire est facilement découverte ; seul le diagnostic de réticulo-sarcome ne peut être porté qu'à l'examen histologique. La multitude des formes cliniques dues à la localisation de la masse tumorale et aux signes d'accompagnement est à souligner, ainsi que la rapidité de l'évolution, la précocité des métastases en différents points qui en font, semble-t-il, une maladie de système.

3°) Du point de vue histologique, ils se traduisent par la multiplication maligne des éléments réticulaires des ganglions.

L'orgine réticulaire de ces tumeurs est démontrée du triple point de vue morphologique, physiologique et biologique : cellules réticulaires avec production de réticuline et potentialités évolutives multiples, soit vers la lignée sanguine avec formation de lymphoblastes et lymphocytes, soit vers la

lignée conjonctive avec différenciation en cellules endothéliales, macrophages, angioblastes.

Ces diverses évolutions de la cellule réticulaire expliquent les diverses images observées sur les coupes.

4°) Le pronostic s'est montré jusqu'à présent comme très défavorable malgré un traitement radiothérapique (rayons X ou radium) institué dès le début. La guérison locale n'empêche pas, dans la majorité des cas, la généralisation de la maladie. Peut-être le sérum anti-réticulaire cytotoxique de Bogomoletz transformera-t-il la thérapeutique et, partant, le pronostic de cette affection jusqu'à présent irrémédiable.

Le Président de la thèse

FABRE

Vu pour le Doyen
l'Assesseur,
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 25 novembre 1949
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
DOTTIN

Bibliographie

Adam (E.). — Etude anatomo-clinique du réticulo-sarcome des ganglions lymphatiques et de l'amygdale. (Thèse, Paris, 1934).

Albot (G.) et Weil (J.). — Les réticulo-sarcomes. (Dein & C°, 1938).

Bardach, Goret et Joubert. — Le système physiologique des tissus conjonctifs. (*Rev. Méd. Vét.*, Alfort T. LXXIV, n° 8, 337-364).

Berger (L.). — Le sarcome érythroblastique. (*Arch. Fr. de path. gén. et expé.*, n° 1, 1923).

Bocquet. — Le système physiologique du tissu conjonctif et le sérum de Bogomoletz. (*Revue Vét. Militaire*, 1947.2.256).

Bogomoletz (A.). — Action thérapeutique du S.A.R.E.C. (*Méd. Journal*, 1944, 13, 29).

Bogomoletz (A.). — Indications et contre-indications du S.A.R.E.C. (*Méd. Journal*, 1945, 14, 5).

Boulet (P.) et Serre (H.). — Réticulo-sarcomatose diffuse. (Société des séances médicales et biologiques de Montpellier, 4 juin 1948).

Beylot et Baudrimont. — Manuel théorique et pratique d'embryologie. (Viot, Paris, 1932).

Cazal (P.). — Essai de systématisation des éléments réticulo-histiocytaires dans l'organisme normal et pathologique. (*Bull. et histologie appliquée*, Lyon, 5 mai 1948, pp. 96-100).

Chambard. — Nouvelle contribution à l'histoire du carcinome primitif des ganglions lymphatiques. (*Progrès Médical*, 1889, p. 405).

Connor (L. Ch.). — Endothélial myeloma Ewing. (*Arch. Of surg.* v. 12, p. 789. Ann. 1929).

Cracium (E.C.) et Ursu (Al.). — Le réticulo-sarcome des ganglions lymphatiques. (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer.* T. XXII, p. 711, déc. 1933).

Deelman. — Les réticulomes et le problème des leucémies. (*Nederlandoch tidjschrift vor geneeskunde*, 13 mars 1948, p. 749-824).

Dreyfus. — Considérations critiques sur la réticulose histiocytaire maligne. (Société Française et Hématologie, 20 janvier 1949).

Dubreuil (G.). — Leçons d'embiologie humaine. (Vigot, Paris 1929).

Dupont (A.) et Weill (J.). — Réticulo-sarcome de la moelle osseuse. (*Bull. du Cancer*, t. XIX, p. 567, 1930).

Ewing. — Néoplasie diseases. (3me édit., Saunders, Philadelphia, 1928).

Etcheverri (J.). — Contribution à l'étude des réticulosarcomes du médiastin. (Thèse Paris 1934).

Firket (J.). — Sarcomes lymphoïdes d'hyperplasies réticulo-endothéliales. (C.R. *Soc. de Biologie*, déc. 1927, p. 1.820).

Foulon (P.). — La place nosologique de la lymphogranulomatose. Ed. Masson, Paris, 1932).

Gorr-Maghitgh (N.). — Sur la prolifération maligne du tissu réticulo-endothélial des ganglions lymphatiques. (Compte rendu Soc. Biologie, p.457, 1925).

Gun Sett (A.). — A propos des réticulo-endothéliomes, des réticulo-épithéliomes, des réticulo-sarcomes et d'un sarcome d'Ewing traités au Centre Anti-Cancéreux de Strasbourg depuis 1922. (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XIX, n° 5, p. 354, mai 1930).

Jorge (J.M.) et Bracjetto-Brian (D.). — Contribution à la connaissance des réticulo-endothéliomes malins. (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XVIII, p. 657, 1929).

Maximon (A.). — Les relations des cellules sanguines avec le tissu conjonctif et avec l'endothélium. (*Annales d'anat. path.* t. IV, n° 7, p. 701, juillet 1927).

Morhardt (P.E.). — Les fonctions du tissu conjonctif et leur stimulation (sérum de Bogomoletz). (*Presse Médicale*, 1946, 60, 731).

Oberling (Ch.). — Les réticulo-sarcomes et les réticulo-endothélio-sarcomes de la moelle osseuse (sarcome d'Ewing). (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XVII, n° 5, p. 529, 1928).

Oberling (Ch.) et Raileanu (C.). — Nouvelles recherches sur les réticulo-sarcomes de la moelle osseuse (sarcome d'Ewing). (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XXI, n° 5, p. 33, mai 1932).

Oberling et Guérin (M.). — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. (*Le Sang*, t. VIII, n° 8, 1934).

Orsos (F.). — Das Bindegewedegerüst der lymphknoten in normalen und pathologischen Zustande. Beitraege (Liegler's). Zur path. anat. vol. 75, p. 35, 1926).

Partachnikoff (M.). — Le S.A.R.E.C. traitement pathogénique des maladies infectieuses. (*Méd. Journ.* 1945, 14, 185).

Perry (J. Melmick). — Histogenesis of Ewing's sarcoma of Bone. (*The American journal of cancer*, vol. XIX, n° 2, p. 363, octobre 1933).

Poujol (G.). — Un cas de tumeur primitive des ganglions lymphatiques d'origine réticulo-endothéliale. (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XVI, p. 627, 1927).

Poumailloux. — Les tumeurs ganglions in encyclopedie médico-chirurgicale (t. sang) 1937.

Roulet (F.). — Das primare rethothelsarhom du lymphknoten. (*Virchow's arch.* vol. 286, p. 702, 1932).

Nolf. — Notions de physio-pathologie humaine. (Masson, 5me édition, 1944).

Roussy, Leroux, Oberling. — Précis d'anatomie pathologique. (Ed. Masson, Paris, 1942).

Sabrazes (J.). — Histogénèse et diagnostic de lymphosarcome. (*Journal Médical Français*, t. XVIII, n° 1, p. 24, janvier 1928).

Sabrazes (J.), Jeanneney (G.), Mathey-Cornat (R.). — Les tumeurs des os. (Masson, Paris, 1932).

Schilling (V.). — Physiologie der blutbildender organe, in « Handbuch du normalen und pathologischen physiologie ». (Bethe-Bergmann, Embden-Ellinger) Julius Spinger, Berlin, 1928.

Silhol (Y.) et Rouslacroix (A.). — Sarcome d'origine ganglionnaire à disposition strictement périthéliale (tumeur de l'aisselle). (*Bull. Assoc. Franç. pr l'étude du cancer*, t. XIII, p. 739, décembre 1924).

Virchow (R.). — Pathologie des tumeurs (traduit de l'allemand). (Germer Baillière, Paris, 1867).

Well (P. Emile). — L'hématologie clinique et laboratoire, (Masson, Paris, 1946).